VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON GLUKAGON UND RASTINON AUF DEN BLUTZUCKER BEI LEBERGESUNDEN UND LEBERKRANKEN VERSUCHSPERSONEN SOWIE KORRELATIONEN ZWISCHEN GLUKAGON UND DEM KATECHOLAMINSTOFFWECHSEL

---

von

Eike Büttner

aus Gumbinnen/Ostpreußen

1967

1967 № 145

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535706_0015

Aus der MEDIZINISCHEN KLINIK der
FRIEDRICH - ALEXANDER - UNIVERSITÄT
ERLANGEN - NÜRNBERG
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning)

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON GLUKAGON UND RASTINON AUF DEN BLUTZUCKER BEI LEBERGESUNDEN UND LEBERKRANKEN VERSUCHSPERSONEN SOWIE KORRELATIONEN ZWISCHEN GLUKAGON UND DEM KATECHOLAMINSTOFFWECHSEL.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
ERLANGUNG der DOKTORWÜRDE
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der
FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT
zu
ERLANGEN-NÜRNBERG

vorgelegt von
Eike Büttner
aus Gumbinnen
1964

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr.med. Karl Günther Ober
Referent: Professor Dr.med. Norbert Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 14.3.1967

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Methodik	2 - 3
Ergebnisse	3 - 6
Diskussion	7 - 11
Zusammenfassung	12
Abbildungen	13 - 15
Tabellen	16 - 21
Literaturverzeichnis	22 - 24

E i n l e i t u n g

Der Wirkungsmechanismus des Glukagon wurde bis vor wenigen Jahren allein über eine Glykogenolyse in der Leber zu erklären versucht.Es hat sich allerdings während der letzten Jahre gezeigt,daß am Anstieg der Glukose im Blut nach einer Glukagonapplikation weitere hormonale Systeme beteiligt sein können.So fanden KOPETZ und Mitarbeiter (15) nach einer i.v.Glukagonapplikation einen signifikanten Anstieg der Plasma-17-Hydroxycorticosteroide beim Menschen.Tierexperimentelle Untersuchungen anderer Autoren sprachen außerdem für eine Stimulierung des sympathicoadrenalen Systems durch Glukagon (1o,22,23).

Es tauchte nun die Frage auf,inwieweit Glukagon auch beim Menschen den Katecholaminstoffwechsel,gemessen an der Ausscheidung der Vanillinmandelsäure,zu beeinflussen vermag.Hierbei sollte ferner geprüft werden,ob Beziehungen zwischen dem Ausmaß eines Leberparenchymschadens und dem Verhalten der Blutzuckerwerte nach i.v.Glukagonbelastungen bestehen.Schließlich war die Frage interessant,inwieweit Beziehungen zwischen den Ergebnissen der Rastinon- und Glukagonteste bei lebergesunden und leberkranken Kollektiven bestehen,und ob sich eine Abhängigkeit dieser beiden Teste im Einzelfalle feststellen läßt.CREUTZFELDT (4) hatte früher darauf hingewiesen,daß die Ergebnisse der Rastinonteste bei Leberkranken von denen gesunder Versuchspersonen abweichen.

K a s u i s t i k und M e t h o d i k

Bei 41 lebergesunden Versuchspersonen und bei 43 Patienten mit Lebererkrankungen verschiedenen Ausmaßes wurden sowohl Glukagon- als auch Rastinonteste vorgenommen.Die Einteilung der leberkranken Patienten erfolgte in 4 Gruppen,entsprechend dem pathologischen Ausfall der Leberfunktionsproben,Labilitätsteste und insbesondere der Elektrophorese.In Gruppe I wurden Patienten mit einem Takata weniger als 4omg%,Thymol über 2oTE,Gammaglobulinen über 25 rel.% zusammengefaßt.Die Gruppe II enthielt Patienten mit einem Takata zwischen 4o-6omg%,Thymol zwischen 15-2oTE,Gammaglobulinen zwischen 25-2o rel.% und die Gruppe III leicht pathologische Labilitätsteste undschließlich die Gruppe IV annähernd normale Untersuchungsbefunde.Die Diagnose konnte bei den meisten Fällen durch Laparoskopie und Leberbiopsie gesichert werden.

Das Glukagon+) wurde den Versuchspersonen innerhalb eines Zeitraumes von 3 Minuten in Dosen von 1mg i.v. injiziert.Die Blutzuckerkontrollen erfolgten nüchtern,sowie 1o Minuten,2o Minuten,3o Minuten,45 Minuten,6o Minuten und 9o Minuten nach der Glukagoninjektion.

Die Hemmung des Glykogenaufbaus durch Glukagon und damit die Wirkungsdauer des Glukagonscheint nach den Untersuchungen von SOKAL (28) dosisabhängig zu sein und beträgt

+) Wir danken der Firma Eli Lilly G.M.B.H.,Gießen,für die freundliche Überlassung des Glukagon und der Firma Hoechst,Frankfurt-Hoechst,für größere Rastinonmengen.

im Tierversuch 2-8 Stunden.Die in unseren Versuchen geringeren Dosen pro kg Körpergewicht hatten jedoch einen wesentlich kürzeren Effekt,was auch aus den entsprechenden Blutzuckerkurven hervorgeht.Es steht somit nicht zu erwarten,daß der Katecholaminumsatz für mehr als 2 Stunden unter den gegebenen Bedingungen beeinflußt wird.Dies konnte im übrigen im Rahmen einzelner Kontrollen über einen Zeitraum von 8 Stunden ausgeschlossen werden.

Die Rastinonbelastungen[+)] wurden entsprechend der Originalvorschrift vorgenommen.Zur Bestimmung der Glukose kam die enzymatische Methode nach HUGGET und NIXON (12) zur Anwendung.Schließlich wurde die Ausscheidung der Vanillinmandelsäure nach der Methode von SCHMID und HENNING (25) bei Lebergesunden und Leberkranken unter Kontrollbedingungen sowie während der Glukagonbelastungen im Harn bestimmt.

E r g e b n i s s e

Bei dem lebergesunden Vergleichskollektiv kam es nach der i.v. Glukagonbelastung innerhalb von 1o Minuten zu einem Glukoseanstieg im Mittel von 84mg% auf 123mg%, wobei das Maximum mit 136mg% nach 2o Minuten lag.Es erfolgte dann ein kontinuierlicher Glukoseabfall,wobei nach 6o Minuten bereits ein Mittelwert von 95mg% und nach 9o Minuten mit 85mg% der Ausgangswert wieder erreicht worden war.(Vergleiche Abbildung 1 und Tabelle 5).

Bei der Gruppe I der leberkranken Patienten kam es nach 1o Minuten lediglich zu einem Anstieg des Blutzuckers von 84mg% auf 1o5mg%.Der weitere Verlauf war protrahiert.

Das Maximum mit 124mg% war erst nach 3o Minuten erreicht. Die Mittelwerte sanken danach nur langsam ab und lagen 9o Minuten nach Glukagonapplikation mit 1oomg% noch über dem Ausgangswert.Der maximale Anstieg der Glukosewerte war mit +47,6% gegenüber der lebergesunden Vergleichsgruppe mit +62% deutlich niedriger.(Vergleiche Tabelle 1 und Abbildung 1).Während für die Glukosemittelwerte von 1o Minuten bis 45 Minuten keine signifikanten Unterschiede errechnet werden konnten,lagen die 6oMinuten-Mittelwerte bei der Gruppe I der leberkranken Patienten signifikant höher ($P<o,o5$) als bei der Vergleichsgruppe (Tabelle 6).

Ein ähnliches Verhalten fanden wir bei der Gruppe II des leberkranken Patientenkollektivs.(Vergleiche Tabelle 2 und Abbildung 1).Im Vergleich zur Gruppe I kam es nach 1o Minuten zu einem etwas höheren Anstieg der Glukosemittelwerte,die höchsten Blutzuckerwerte wurden mit 138mg% nach 3o Minuten ermittelt.Innerhalb eines Zeitraumes von 9o Minuten waren die Ausgangswerte mit 91mg% annähernd wieder erreicht.Der Blutzuckerkurvenverlauf dieser Gruppe war somit dem der Gruppe I sehr ähnlich.Allerdings stieg der Maximalwert im Mittel bereits um +6o,4% gegenüber nur 47,6% in der Gruppe I an.(Vergleiche Tabelle 2 und Abbildung 1). Gegenüber der lebergesunden Vergleichsgruppe fanden sich zwar keine statistisch gesicherten Unterschiede,jedoch wurde ein $P<o,o5$ bei den 3o- und 9oMinutenwerten nur knapp verfehlt (Tabelle 6).

Gruppe III zeigte bereits nach 1o Minuten einen raschen glukagonbedingten Anstieg der Glukosemittelwerte von 1o2mg% auf 134mg%,das Maximum wurde mit 152mg% nach 2o Minuten erreicht.Der Blutzucker sank dann wieder auf 133mg% ab,blieb bis zu 6o Minuten annähernd auf dieser Höhe,um nach 9o Minuten in etwa den Ausgangswert zu erreichen. Abgesehen von gleichmäßig hyperglykämischen Werten zwischen 3o und 6o Minuten zeigte sich ein der Normalgruppe ähnlicher Kurvenverlauf,wobei der maximale Anstieg des Blutzuckers mit +49% noch deutlich niedriger lag als bei der Vergleichsgruppe.(Vergleiche Tabelle 3 und Abbildung 1).Ein gesicherter statistischer Unterschied bestand bei den 6oMinutenwerten ($P<o,o1$),während dies bei den 9oMinutenwerten nicht der Fall war.(Tabelle 6).

Bei Gruppe IV fand sich lediglich ein gering protrahierter Verlauf der Glukosekurve.Innerhalb von 1o Minuten kam es von 1o1mg% zu einem Anstieg auf 134mg%.Von 2o bis 45 Minuten zeigten sich zwei Maxima,das eine nach 2o Minuten (142mg%),das andere nach 45 Minuten (146mg%).Das weitere Kurvenbild zeigte bis zur 9oMinuten-Kontrolle einen kontinuierlichen Blutzuckerabfall auf Ausgangswerte.Der maximale Anstieg der Glukosewerte lag im Vergleich zur lebergesunden Gruppe mit +44,5% niedriger als bei den anderen Gruppen. (Vergleiche Tabelle 4 und Abbildung 1).Auch fanden sich statistisch gesicherte Unterschiede zur Vergleichsgruppe nach 45 und 6o Minuten,$P<o,o5$.Für die anderen Werte ließ sich keine Signifikanz feststellen (Tabelle 6).

Bei einem Vergleich des 3oMinutenwertes der Gruppe I mit dem 2oMinutenwert der Gruppe III und mit dem 2oMinutenwert der lebergesunden Gruppe fanden sich bei beiden korrelationsstatistisch zu sichernde Unterschiede,P<o,oo1. Keine Signifikanz bestand zwischen dem 3oMinutenwert der Gruppe I mit dem 3oMinutenwert der Gruppe II sowie mit dem 45Minutenwert der Gruppe IV.

Die Ergebnisse des Rastinontests zeigten bei gleicher Aufteilung der Gruppen keine Korrelationen zwischen Lebergesunden und Leberkranken.Die Gesunden hatten einen Nüchternblutglukosemittelwert von 82mg%,der 2o Minuten nach Rastinon bei 65mg% und nach 3o Minuten bei 55mg% lag (Senkung um 21% bzw. 3o%).(Vergleiche Abbildung 1 und Tabelle 5).

Statistisch zu sichernde Unterschiede zwischen dem Vergleichskollektiv und den Gruppen I und II ließen sich nicht errechnen.Bei Gruppe III bot sich bei den Nüchternwerten ein P<o,o2,nach 2o Minuten P<o,o1.Gruppe IV: Nüchtern P<o,o5,nach 2o Minuten P<o,2 und nach 3o Minuten P<o,o1.

Eine Abhängigkeit zwischen einem erhöhten Serumbilirubingehalt und einer pathologischen Blutzuckerkurve nach Glukagon- und Rastinonbelastung ließ sich nicht feststellen. Ebenso zeigte sich keine Relation zwischen Blutzuckerkurven einerseits sowie Fermentaktivitäten der Transaminasen,der LDH oder einer Hypalbuminämie andererseits.

D i s k u s s i o n

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse haben gezeigt,daß Glukagon einen unterschiedlichen qualitativen und quantitativen Effekt auf die Blutzuckerregulation bei Lebergesunden und Leberkranken besitzt.Damit konnten frühere Befunde,insbesondere von LINKE (16,17,18) und GNUDI (11) bestätigt werden.Es hat sich allerdings ferner erwiesen,daß der Anstieg der Blutzuckerwerte nach einer i.v. Applikation weniger mit der Diagnose als mit dem Ausmaß pathologischer Leberfunktionsteste in Zusammenhang steht.Während das Verhalten der Blutglukosekonzentration einen verminderten und gleichzeitig verzögerten Anstieg bei Patienten mit schweren dekompensierten Leberzellschädigungen erkennen ließ,fanden sich in Abhängigkeit zu den Leberfunktionstesten geringere Abweichungen der glukagonbedingten Blutzuckerveränderungen bei Fällen mit leichten Leberfunktionsstörungen.

Es taucht nun die Frage auf,inwieweit die Unterschiede der hyperglykämischen Reaktion bei Patienten mit einem Leberzellschaden lediglich auf einer Glykogenverarmung in der Leber beruhen,wie SHOEMAKER und Mitarbeiter sowie BERTHET (24,2) betonen,oder ob auch extrahepatische Mechanismen an diesen Stoffwechselprozessen beteiligt sind.Interessant sind in diesem Zusammenhang die eingangs erwähnten Befunde von KOPETZ und Mitarbeitern (15),wonach der glukagonbedingte Anstieg der 17-OHCS im Plasma bei Patienten mit Lebercirrhose im Gegensatz zu lebergesunden Versuchspersonen unterblieb.Für die Beteiligung des

Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems an den Wirkungen des Glukagon sprechen insbesondere auch Untersuchungen von TYBERGHEIN sowie SARCIONE und Mitarbeitern (29,22), die nach Entfernung von Hypophyse und Nebenniere eine Verminderung der glukagonbedingten Hyperglykämie feststellen konnten.Unsere Versuche haben nun ferner gezeigt,daß auch der Katecholaminumsatz des Menschen,gemessen an der Ausscheidung der Vanillinmandelsäure im Harn,bei schweren Lebererkrankungen nach Glukagon etwas geringer zunimmt als bei Lebergesunden (26).Während die Steigerung des Katecholaminumsatzes in einer direkten Wirkung des Glukagon auf das Nebennierenmark zu bestehen scheint,(23),dürfte der Anstieg des freien Cortisol einem anderen Wirkungsmechanismus unterliegen.Hierbei käme einerseits eine periphere Komponente,wie z.B. eine Abnahme der Transcortinbindung in Frage.Andererseits könnten aber auch freigesetzte Katecholamine den zentralen Rückkoppelungsmechanismus des "corticotropin releasing factor" (CRF) und des ACTH beeinflussen.Daß direkte korrelationsstatistisch gesicherte Beziehungen zwischen dem sympathicoadrenalen und Hypophysen-Nebennierenrinden-System bestehen,konnten wir kürzlich für den emotionellen Stress beim Menschen nachweisen (27,31).

Für periphere,extrahepatische Effekte des Glukagon sprechen im übrigen auch Versuche,bei denen der Einfluß des Glukagon auf einzelne Komponenten des Fett- und Cholesterinstoffwechsels geprüft wurden (1,6).CREUTZFELDT und DEUTICKE (5) wiesen darauf hin,daß Glukagon bereits

in sehr niedrigen Konzentrationen adrenalinsynergistische Wirkungen bezüglich der Freisetzung unveresterter Fettsäuren aus dem Fettgewebe besitzt,wodurch sekundär die Glukoseaufnahme gesteigert werden kann.Die damit verbundenen extrahepatischen insulinähnlichen Effekte des Glukagon scheinen allerdings noch nicht völlig geklärt. Ein ähnlicher Synergismus wie zwischen Glukagon und Adrenalin besteht außerdem zwischen Glukagon und dem Hypophysennebennierenrindensystem.Nach DREILING und Mitarbeitern (7) wird der Blasmaspiegel der freien Fettsäuren durch Glukagon,ACTH und Cortisol vermindert.Diese Abnahme des Fettsäurespiegels im Blut dürfte auf eine Hemmung der Fettsäuresynthese zurückzuführen sein,wobei die Abnahme der Glukoseoxydation am C_1 (9) hierfür ursächlich verantwortlich sein dürfte.Im Gegensatz zum EMBDEN-MEYERHOF-Zyklus wird die C_6- Oxydation und damit der DICKENS-HORRECKER-Shunt durch Glukagon kaum beeinflußt (2o).Auch die periphere Glukoseverwertung ist bei einem Leberzellschaden deutlich vermindert,und weder Glukagon noch die gleichzeitige Applikation von Insulin und Glukagon vermögen diese Störung auszugleichen (16). Für eine optimale periphere Zuckerverwertung ist damit eine gesunde Leber erforderlich.

Inwieweit der verminderten Verwertung von Fettsäuren durch eine kranke Leber (3o) eine zusätzliche Rolle bei den veränderten Glukagonstoffwechseleffekten leberkranker Patienten zukommt,muß noch offenbleiben.

Daß Glukagon nicht allein über Adrenalin oder über ACTH und Hydrocortison zur Wirkung gelangt,sondern daß es vielmehr auch eigene periphere Stoffwechseleffekte besitzt,dafür sprechen neuere Untersuchungsbefunde von IZZO und GLASSER sowie SALTER und Mitarbeitern (13,21), insbesondere aber auch Versuche an adrenalektomierten Tieren (1o).Für gewisse eiweißkatabole Effekte des Glukagon wird von einzelnen Autoren ein Wirkungsmechanismus über das Somatotropin diskutiert (14).Für primäre oder sekundäre Glukagoneffekte sprechen schließlich auch die äußerst günstigen Resultate einer Glukagonapplikation im Insulinschock (8,3,19),sowie nach schweren Hypoglykämien, die nach einer parenteralen Sulfonylharnstoffinjektion bei dekompensierten Lebercirrhosen aufgetreten waren (31).

Die Beobachtungstatsache,daß die Ergebnisse der Glukagonteste nicht mit dem Ausfall der Rastinonbelastungen übereinstimmten,ist durchaus verständlich,da mit Hilfe dieser beiden Substanzen unterschiedliche Funktionen im Zuckerstoffwechsel geprüft werden.Während Glukagon vorwiegend über eine Leberglykogenolyse zur Wirkung gelangt, setzen die Sulfonylharnstoffe Insulin aus seiner physiologischen Histoneiweißkörperbindung frei.Die Koppelung des Insulins an Eiweißkörper scheint jedoch bei schweren Leberzellschädigungen nicht wesentlich gestört zu sein und auch die potentiellen Insulinresrven dürften auf Grund der fehlenden Unterschiede in der Ansprechbarkeit auf Rastinon im Vergleich zu Lebergesunden keine wesentliche

Verminderung aufweisen.Die Abnahme des Leberglykogens bei einem Leberparenchymschaden zeigt jedenfalls auf Grund unserer Untersuchungsbefunde keine direkten Beziehungen zur Empfindlichkeit gegenüber Sulfonylharnstoffeffekten im Zuckerstoffwechsel.

Zusammenfassung

Der Einfluß einer Glukagonbelastung auf die Reaktion des Blutzuckers sowie der Vanillinmandelsäure wurde bei lebergesunden und leberkranken Versuchspersonen vergleichend untersucht.Bei erheblichen Ausfällen der Leberfunktion,d.h. bei dekompensierter Lebercirrhose, fand sich ein verminderter und protrahierter Anstieg der Glukosewerte nach Glukagonbelastung.Im Gegensatz zu Lebergesunden,bei denen die maximalen Blutglukosewerte 2o Minuten nach der i.v. Glukagonapplikation auftraten, wurde das Maximum der Blutzuckerwirkung bei Patienten mit schwerem Leberparenchymschaden erst später,d.h. nach 3o bis 45 Minuten beobachtet.

Glukagon führte ferner bei lebergesunden und leberkranken Versuchspersonen zu einem signifikanten Anstieg der Katecholamine im Harn,gemessen an der Ausscheidung der Vanillinmandelsäure.Beim Vergläch der lebergesunden (41 Personen) mit der leberkranken (43 Personen) Gruppe ließen sich keine statistisch zu sichernden Unterschiede feststellen.

K = Kontrollgruppe
I = sehr schwerer Leberparenchymschaden
II = schwerer Leberparenchymschaden
III = mittlerer Leberparenchymschaden
IV = leichter Leberparenchymschaden

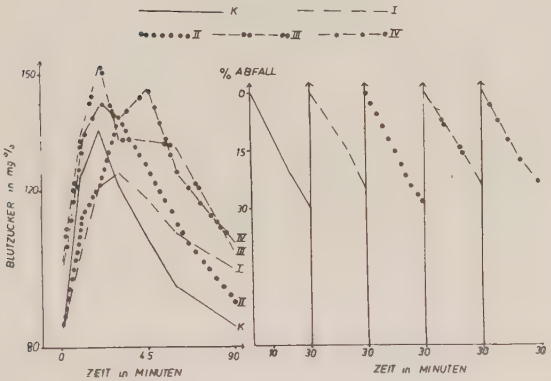

Abb.1: Das Verhalten des Blutzuckers nach einer Glukagonapplikation von 1mg i.v. bei Lebergesunden und Leberkranken, sowie der prozentuale Abfall des Blutzuckers nach 1g Rastinon i.v.

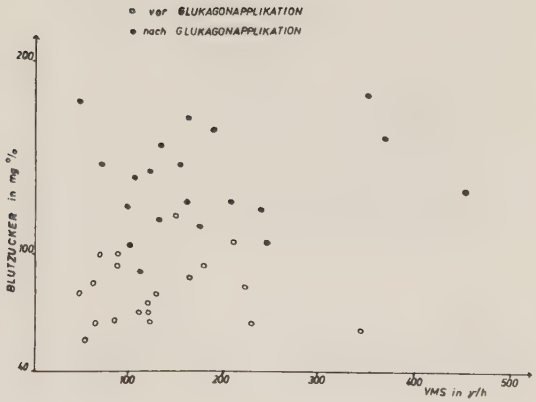

Abb.2: Die Beziehung zwischen Blutzuckeranstieg in mg% und der Zunahme der Vanillinmandelsäure-ausscheidung im Harn bei Lebergesunden vor und nach einer Glukagonapplikation von 1mg i.v.

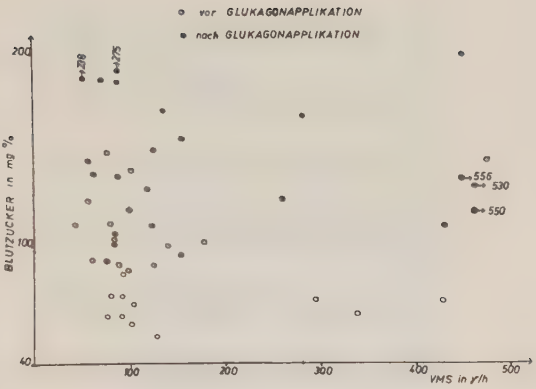

Abb.3: Die Beziehung zwischen Blutzuckeranstieg in mg% und der Zunahme der Vanillinmandelsäure-ausscheidung im Harn bei Leberkranken vor und nach einer Glukagonapplikation von 1mg i.v.

				Glukagontest							Rastinontest				
Nr.	w/m	Alter	Diagnose	Nü.	10'	20'	30'	45'	60'	90'	Nü.	2o'	%	30'	%
Ia	m	49	Cirrh.Diabetes	103	112	176	210	176	118	129	118	130	+10	106	10
I	m	45	Chron.Hepatitis	87	134	150	154	127	124	107	94	62	34	57	39
I	m	60	Cirrhose	67	104	127	134	140	94	97	64	47	25	40	35
I	m	44	Cirrhose	94	147	157	170	147	140	127	82	85	+4	82	0
I	w	42	Chron.Hepatitis	88	120	122	128	100	74	60	94	74	21	55	41
I	m	39	Cirrhose	103	106	113	117	107	87	84	107	87	19	80	25
I	w	59	Cirrhose	100	105	125	156	138	144	125	107	83	22	67	37
I	w	41	Chron.Hepatitis	106	100	94	88	94	103	82	74	68	8	59	20
I	w	37	Chron.Hepatitis	75	87	103	109	82	103	81	80	57	29	54	32
I	w	76	Chron.Hep.Cirrh.	85	102	157	179	186	178	146	94	90	4	84	11
I	w	69	Cirrhose	112	125	131	138	106	100	100	119	119	0	84	27
I	m	63	Chron.Hepatitis	72	122	105	100	72	100	133	125	82	35	80	36
I	w	50	Chron.Hep.Cirrh.	64	93	93	80	86	74	80	60	53	11	47	22
I	m	43	Chron.Hepatitis	64	90	100	89	115	107	80	61	55	10	49	18
I	w	74	Chron.Hepatitis	89	98	108	114	124	120	100	90	79	12	69	23
I	w	66	Serumhepatitis	60	63	97	71	73	89	73	59	51	14	47	21
I	m	39	Cirrhose	53	80	102	88	130	91	103					

Tabelle 1

Nr.	w/m	Alter	Diagnose	Glukagontest Nü.	10'	20'	30'	45'	60'	90'	Rastinontest Nü.	20'	%	30'	%
IIa	w	59	Fettleber,Diab.	150	228	212	275	187	223	182	120	90	25	88	26
IIA	m	36	Chron.Hep.Diab.	94	135	152	155	165	171	159	120	112	7	108	10
II	m	45	Chron.Hep.Cirrh.	54	80	100	124	104	80	57	90	70	22	64	30
II	m	55	Chron.Lebersch.	90	120	127	90	79	87	94	94	74	21	64	33
II	m	57	Fettleber	120	154	140	127	133	133	93	94	60	36	50	47
II	m	50	Hepatitis	74	127	127	134	100	93	87	87	60	31	54	38
II	w	53	Ak.Hepatitis	69	84	94	96	69	71	64	67	57	15	48	26
II	m	33	Posthepatitis	89	100	124	173	135	132	89	82	56	32	71	14
II	m	55	Cirrhose	89	91	94	112	106	97	71	80	62	23	47	41
II	w	21	Ak.Hepatitis	64	66	74	130	120	80	59	54	47	13	37	32
II	m	68	Chron.Hepatitis	92	124	135	150	117	112	106	92	78	15	73	21
II	w	74	Ak.Hepatitis	74	89	111	126	74	74	85	75	57	24	53	29
II	w	67	Chron.Hepatitis	52	58	70	102	130	105	61	59	45	25	35	40
II	m	56	Leberschaden	97	130	140	134	154	97	67	74	64	14	57	23

Tabelle 2

				Glukagontest							Rastinontest				
Nr.	w/m	Alter	Diagnose	Nü.	10'	20'	30'	45'	60'	90'	Nü.	20'	%	30'	%
IIIa	m	49	Cirrh.Diabetes	140	167	170	184	187	167	113	113	93	10	117	+3
III	m	52	Chron.Hepatitis	94	113	115	120	113	87	74	74	54	27	47	36
III	m	63	Cirrhose	91	147	153	176	178	147	121	106	106	0	94	11
III	m	16	Ak.Hepatitis	75	119	138	119	106	81	72	110	97	12	62	44
III	m	64	Metastasenleber	144	186	186	198	180	186	170	130	117	10	101	22
III	w	17	Intrahep.Block	125	130	212	106	150	238	153	130	100	23	87	33
III	m	57	Komp.Cirrhose	74	106	124	94	67	80	72	75	59	21	54	28
III	m	56	Chron.Hepatitis	72	106	117	65	77	65	59					
IV	w	37	Ak.Hepatitis	70	108	120	117	103	90	87	67	50	25	47	30
IV	m	58	Fettleber	120	133	160	170	180	154	100	111	95	14	65	42
IV	m	45	Fettleber	103	160	167	160	158	161	120	133	120	10	113	15
IV	m	35	Hyperthyreose	112	134	122	105	144	95	100	112	87	22	100	11

Tabelle 3 und 4

Nr.	w/m	Alter	Diagnose	Glukagontest Nü.	10'	20'	30'	45'	60'	90'	Rastinontest Nü.	20'	%	30'	%
na	w	64	Diabetes	141	194	215	247	200	153	123	106	120	+12	88	17
n	m	27	-	100	119	146	85	69	62	66	80	59	26	51	36
n	w	22	-	74	92	123	112	93	70	54	65	54	17	46	29
n	w	28	M.Cushing	89	103	126	119	111	79	59	90	70	22	60	27
n	w	24	Chron.Myelose	61	69	75	105	100	86	64	79	57	28	48	39
n	w	30	Lymphangitis	7o	120	147	102	93	74	111	67	60	10	53	21
n	m	22	M.Hodgkin	60	130	135	100	94	106	72	63	49	22	43	32
n	m	36	-	65	106	79	83	53	50	62	90	71	21	43	32
n	w	13	Adipositas	79	122	172	129	143	121	114	106	94	11	62	42
n	m	47	Ulcus ventr.	80	160	137	180	94	85	75	87	60	31	53	39
n	w	33	Cushing Syndrom	86	100	121	150	121	157	114	68	54	21	43	37
n	w	50	Akromegalie	100	114	189	159	143	143	100	67	60	11	55	18
n	m	26	-	89	111	143	129	171	100	86	82	60	27	56	32
n	m	25	-	100	129	143	80	93	80	121	100	81	19	81	19
n	w	60	Ak.Infekt	100	163	140	137	175	94	125	100	68	32	43	57
n	m	24	-	120	167	182	173	173	147	133	69	37	45	47	16
n	w	43	Anämie	67	113	127	127	120	93	40	73	54	26	54	26
n	m	17	Ulcus Duodeni	88	153	159	121	100	82	118	82	53	36	50	39
n	m	24	-	75	125	112	78	66	82	70	71	58	18	58	18
n	w	25	Colitis,Pank.insuff.	8o	97	14o	91	80	100	84	103	97	6	100	3
n	w	68	Myocardschaden	94	124	132	120	94	86	71	130	80	38	67	48

Tabelle 5 (erster Teil)

Nr.	w/m	Alter	Diagnose	Glukagontest Nü.	10'	20'	30'	45'	60'	90'	Rastinontest Nü.	20'	%	30'	%
n	m	58	Ulcus ventriculi	64	120	127	113	100	94	80	72	56	22	54	25
n	m	64	Magencarcinom	67	103	114	94	67	85	80	62	56	10	47	24
n	w	58	Ulcus Duodeni	69	112	143	130	123	106	113	74	62	17	47	27
n	w	56	Panmyelophthise	123	123	159	141	130	118	106	133	100	25	80	40
n	m	52	Chron.Myelose	56	83	91	85	80	65	68	47	60	+22	47	0
n	m	64	Asthma	70	118	100	88	72	94	100	87	41	53	47	46
n	m	24	-	94	127	147	127	133	93	80	90	70	22	67	26
n	w	48	Herzinsuffizienz	54	87	93	87	65	54	54	87	74	15	47	35
n	w	18	Hypotonie	60	121	132	114	94	80	54	67	52	23	49	27
n	w	52	Lymphoblastom	65	103	117	136	97	92	84	60	54	10	41	32
n	w	53	Herzinsuffizienz	52	84	110	110	124	103	78	68	40	42	37	45
n	m	22	Glomerulonephritis	80	136	138	116	103	90	87	80	74	8	62	23
n	w	36	Adipositas	74	127	113	120	117	110	80	60	47	22	40	33
n	m	25	Hypogenitalismus	87	147	133	111	87	93	83	74	47	37	44	41
n	m	57	Lungenleiden	85	120	133	85	80	74	67	90	71	21	67	26
n	w	57	Colitis ulcerosa	107	160	133	127	107	93	67	53	52	2	43	20
n	w	19	Heredodeg.Prozeß	134	141	167	147	128	113	93	128	94	27	73	43
n	m	25	-	100	133	147	136	121	114	93	97	72	26	67	31
n	w	36	Veg.Dystonie	100	147	174	120	127	94	90	80	72	10	40	50
n	w	32	Anorexia ment.	106	114	167	160	107	94	80	94	75	20	72	24

Tabelle 5 (zweiter Teil)

		Glukagontest						Rastinontest		
		10'	20'	30'	45'	60'	90'	Nü.	20'	30'
Leber-gesunde	n	41	41	41	41	41	41	41	41	41
	MW	123	136	121	108	95	85	82	65	55
	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-
I	n	17	17	17	17	17	17	16	16	16
	MW	105	121	124	118	109	100	89	76	66
	P	<0,001	-	-	-	<0,05	-	-	-	-
II	n	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	MW	113	121	138	119	111	91	85	66	61
	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-
III	n	8	8	8	8	8	8	7	7	7
	MW	134	152	133	132	131	104	105	89	80
	P	-	-	-	-	<0,1	-	<0,02	<0,01	<0,001
IV	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	MW	134	142	138	146	125	102	106	88	81
	P	-	-	-	<0,5	<0,05	-	<0,05	-	<0,01

Tabelle 6

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. AMATUZIO,D.S.,GRANDE,F. und WADA,S.:
   Metabolism 11,124o (1962)
2. BERTHET,J.:
   Amer.J.Med.26,7o3 (1959)
3. BLACKMAN,B.:
   Psychiat.Quart.35,482 (1961)
4. CREUTZFELDT,W.:
   Ärztl.Forsch.15,252 (1961)
5. CREUTZFELDT,W.und DEUTICKE,U.:
   Acta endocrin.,Kbh,39,262 (1962)
6. DAVOREN,P.R.und BORNSTEIN,J.:
   Amer.J.Physiol.197,887 (1959)
7. DREILING,D.A.,BIERMAN,E.L.,DEBONS,A.F.,
   ELSBACH,P.und SCHWARTZ,I.L.:
   Metabolism 11,No.6 (1962)
8. FRENTZEL,A.und SPAZIER,D.:
   Nervenarzt 7,316 (1962)
9. FROESCH,E.R.,BALLY,P.,GUHL,U.,RAMSEIER,E.
   und LABHART,A.:
   Schweiz.med.Wschr.47,1329 (196o)
1o. GLASSER,St.R.und IZZO,J.L.:
   Endocrinology 7o,54 (1962)
11. GNUDI,A.,BARONCHELLI,A.,LUCARELLI,G.,
   COSCELLI,C.und BAZZICALUPO,G.:
   L'Ateneo Parmense 33,193 (1962)

12. HUGGET,St.G.und NIXON,D.A.:
Biochem.J.66,12P (1957);Lancet II,368 (1957)

13. IZZO,J.L. und GLASSER,St.R.:
Endocrinology 68,189 (1961)

14. IZZO,J.L. und GLASSER,St.R.:
Endocrinology 72,7o1 (1963)

15. KOPETZ,K.,EYMER,K.P.,SCHWARZ,K.und WEINGES,K.F.:
8.Symp.dtsch.Ges.Endocrinol.1961,365

16. LINKE,A.:
Proc.of the 7th Colloqu.,Bruges 1959,323

17. LINKE,A. und HESS,B.:
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.66,2o3 (196o)

18. LINKE,A.:
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.65,699 (1959)

19. METZ,R. und BEST,Ch.:
Practitioner 185,593 (196o)

2o. METZ,R. und SALTER,J.M.:
Nature,Lond.,196,1o94 (1962)

21. SALTER,J.M.,ERZIN,C.,LAIDLAW,J.C.und GORNALL,A.G.:
Metabolism 9,753 (196o)

22. SARCIONE,E.J.,SOKAL,J.E. und GERSZI,K.E.:
Endocrinology 67,337 (196o)

23. SCIAN,L.F.,WESTERMANN,C.D.,VERDESCA,A.S. und
HILTON,J.G.:
Amer.J.Physiol.199,867 (196o)

24. SHOEMAKER,W.C. und VAN ITALLIE,T.B.:
Endocrinology 66,26o (196o)

25. SCHMID,E. und HENNING,N.:
Klin.Wschr.41,566 (1963)

26. SCHMID,E.,ZICHA,L.und JOHN,W.:
Gastroenterologie 2,214 (1964)

27. SCHMID,E.,BACHMANN,K.,HAAS,H.,SCHMERWITZ,K.,
SÜSS,G.,WINTER,P. und ZICHA,L.:
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.70,(1964) im Druck

28. SOKAL,J.E.:
Endocrinology 67,774 (1960)

29. TYBERGHEIN,J.M.:
Endocrinology 69,312 (1961)

30. WAJCHENBERG,B.J.,HOXTER,G.,MELLO,E.H.L. und
CINTRA,A.B.U.:
Lancet I,1218 (1961)

31. ZICHA,L. und Mitarbeiter:
Endokrinologie (im Druck)

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. med. N. Henning für die Übernahme des Referates zu danken.

Bei Herrn Dr. med. L. Zicha möchte ich mich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die große Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit recht herzlich bedanken.

L e b e n s l a u f

Als Tochter des Kurt Winkler und seiner Ehefrau Ilse, geb. Büchler, wurde ich am 4.3.1942 in Gumbinnen in Ostpreußen geboren.

Ab Ostern 1948 besuchte ich in Marl in Westfalen die Volksschule und von Ostern 1952 an das Neusprachliche Mädchengymnasium in Marl. Hier bestand ich am 2. März 1961 die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1961 begann ich an der Albert-Ludwig-Universität in Freiburg im Breisgau das Studium der Medizin. Dort bestand ich am 29. März 1962 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung.

Seit dem Sommersemester 1962 studiere ich ohne Unterbrechung an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen. Das Physikum bestand ich am 6. August 1963.

Im August 1965 heiratete ich den Arzt Dr. Alfred Büttner.

Am 3. März 1967 beendete ich das medizinische Staatsexamen.

Offsetdruck - Fotodruck
Josef Hogl
8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck - Fotodruck
- J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Telefon 22990 -